

(30)Priority

Priority number : 08 41079

Priority date : 28.02.1996

Priority country : JP

(54) POWDERY COMPOSITION FOR NASAL ADMINISTRATION

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject composition having good absorbing property of a medicine from nasal mucous membrane, capable of providing especially high maximum blood concentration and useful as a safe agent for nasal administration by blending specific components.

SOLUTION: This powdery composition for nasal administration contains (A) a medicine, (B) a water-absorbing and gel-forming base (one or more kinds of cellulose selected from hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl methyl cellulose, methyl cellulose, etc.) and (C) a water-absorbing and slightly water-soluble base (one or more kinds of cellulose selected from crystalline cellulose, cross-linked carboxymethyl cellulose, cross-linked starch, etc.). In the composition 10 the component A is uniformly dispersed in these components B and C or component A is dispersed in a unevenly distributed state in the component C rather than the component B.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 21.07.1999

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2000 Japanese Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-291025

(43) 公開日 平成9年(1997)11月11日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 9/14			A 6 1 K 9/14	U
31/565	A E J		31/565	A E J
	A E K			A E K
31/57	A B E		31/57	A B E
38/00			45/00	A A E

審査請求 未請求 請求項の数14 O L (全 11 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平8-262899	(71) 出願人	000003001 帝人株式会社 大阪府大阪市中央区南本町1丁目6番7号
(22) 出願日	平成8年(1996)10月3日	(72) 発明者	土肥 雅彦 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社東京研究センター内
(31) 優先権主張番号	特願平8-41079	(72) 発明者	牧野 悠治 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社東京研究センター内
(32) 優先日	平8(1996)2月28日	(72) 発明者	西部 義久 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社東京研究センター内
(33) 優先権主張国	日本 (J P)	(74) 代理人	弁理士 前田 純博
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 粉末状経鼻投与組成物

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 薬物の吸収性に優れた、特に高い最高血中濃度を与える、粉末状経鼻投与組成物を提供する。

【解決手段】 ア. 薬物と、
イ. ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムからなる群から選ばれる1種以上の水吸収性でかつゲル形成性の基剤と、
ウ. 結晶セルロース、 α -セルロース、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、架橋デンプン、ゼラチン、カゼイン、トラガントガム、ポリビニルピロリドン、キチン、キトサンからなる群から選ばれる1種以上の水吸収性でかつ水難溶性の基剤を含んでなる粉末状経鼻投与組成物。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ア. 薬物と、

イ. ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムからなる群から選ばれる1種以上の水吸収性でかつゲル形成性の基剤と、

ウ. 結晶セルロース、 α -セルロース、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、架橋デンプン、ゼラチン、カゼイン、トラガントガム、ポリビニルピロリドン、キチン、キトサンからなる群から選ばれる1種以上の水吸収性でかつ水難溶性の基剤を含んでなる粉末状経鼻投与組成物であり、(1) 該水吸収性でかつゲル形成性の基剤の量が、該水吸収性でかつ水難溶性の基剤と該水吸収性でかつゲル形成性の基剤の量の和の約5～40重量%であり、(2) 該組成物において、該薬物が該水吸収性でかつ水難溶性の基剤と該水吸収性でかつゲル形成性の基剤とに均一に分散しているか、あるいは該薬物が該水吸収性でかつゲル形成性の基剤よりも該水吸収性でかつ水難溶性の基剤に偏在して分散している、粉末状経鼻投与組成物。

【請求項2】 該薬物が該水吸収性でかつ水難溶性の基剤と該水吸収性でかつゲル形成性の基剤とに均一に分散している状態が、該薬物の70重量%以上が該水吸収性でかつ水難溶性の基剤と該水吸収性でかつゲル形成性の基剤とに、それらの配合比率に応じて付着している状態である請求項1記載の粉末状経鼻投与組成物。

【請求項3】 該薬物が該水吸収性でかつゲル形成性の基剤よりも該水吸収性でかつ水難溶性の基剤に偏在して分散している状態が、該薬物の60重量%以上が該水吸収性でかつ水難溶性の基剤に付着している状態である請求項1記載の粉末状経鼻投与組成物。

【請求項4】 該薬物が、非ペプチド・蛋白質性薬物および分子量が30,000以内であるペプチド・蛋白質性薬物からなる群より選ばれた薬物である請求項1記載の粉末状経鼻投与組成物。

【請求項5】 該非ペプチド・蛋白質性薬物が、消炎ステロイド薬、鎮痛消炎薬、鎮咳去痰薬、抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬、制吐薬、睡眠導入薬、ビタミン剤、性ステロイドホルモン薬、抗腫瘍薬、抗不整脈・高血圧薬、抗不安・向精神薬、抗潰瘍薬、強心薬、鎮痛薬、気管支拡張薬、肥満治療薬、血小板凝集抑制薬、糖尿病薬、筋弛緩薬、および抗リウマチ薬からなる群より選ばれた1種以上の非ペプチド・蛋白質性薬物である請求項4記載の粉末状経鼻投与組成物。

【請求項6】 該ペプチド・蛋白質性薬物が、黄体形成ホルモン放出ホルモン類、成長ホルモン放出因子類、ソマトスタチン誘導体類、バソプレッシン類、オキシトシン類、ヒルジン誘導体類、エンケファリン類、副腎皮質刺激ホルモン誘導体類、ブラジキニン誘導体類、カルシ

トニン類、インシュリン類、グルカゴン誘導体類、成長ホルモン類、成長ホルモン放出ホルモン類、黄体形成ホルモン類、インシュリン様成長因子類、カルシトニン遺伝子関連ペプチド類、心房性ナトリウム利尿ペプチド誘導体類、インターフェロン類、エリスロポエチン、顆粒球コロニー形成刺激因子、マクロファージ形成刺激因子、副甲状腺ホルモン類、副甲状腺ホルモン放出ホルモン、プロラクチン、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン、およびアンギオテンシン類からなる群から選ばれる1種以上のペプチド・蛋白質性薬物である請求項4記載の粉末状経鼻投与組成物。

【請求項7】 該薬物が、その分子量500～1,500のペプチド・蛋白質性薬物であり、該水吸収性でかつゲル形成性の基剤の量が、該水吸収性でかつ水難溶性の基剤と該水吸収性でかつゲル形成性の基剤の和の約5～30重量%である請求項1記載の粉末状経鼻投与組成物。

【請求項8】 該ペプチド・蛋白質性薬物が、バソプレッシン類、黄体形成ホルモン放出ホルモン類、成長ホルモン放出因子類、ソマトスタチン誘導体類、オキシトシン類、ヒルジン誘導体類、エンケファリン類、副腎皮質刺激ホルモン誘導体類、およびブラジキニン誘導体類からなる群から選ばれる1種以上のペプチド・蛋白質性薬物である請求項7記載の粉末状経鼻投与組成物。

【請求項9】 該薬物が、その分子量1,500～3,000のペプチド・蛋白質性薬物であり、該水吸収性でかつゲル形成性の基剤の量が、該水吸収性でかつ水難溶性の基剤と該水吸収性でかつゲル形成性の基剤の和の約5～20重量%である請求項1記載の粉末状経鼻投与組成物。

【請求項10】 該ペプチド・蛋白質性薬物が、カルシトニン類、インシュリン類、グルカゴン誘導体類、成長ホルモン類、成長ホルモン放出ホルモン類、黄体形成ホルモン類、インシュリン様成長因子類、カルシトニン遺伝子関連ペプチド類、心房性ナトリウム利尿ペプチド誘導体類、インターフェロン類、エリスロポエチン、顆粒球コロニー形成刺激因子、マクロファージ形成刺激因子、副甲状腺ホルモン類、副甲状腺ホルモン放出ホルモン、プロラクチン、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン、およびアンギオテンシン類、からなる群から選ばれる1種以上のペプチド・蛋白質性薬物である請求項9記載の粉末状経鼻投与組成物。

【請求項11】 該水吸収性でかつ水難溶性の基剤が、結晶セルロース、 α -セルロース、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、ゼラチン、カゼイン、キチン、およびキトサンからなる群から選ばれた1種以上の水吸収性でかつ水難溶性の基剤である請求項1～10のいずれか1項記載の粉末状経鼻投与組成物。

【請求項12】 該水吸収性でかつ水難溶性の基剤が、結晶セルロースである請求項1～10のいずれか1項記

載の粉末状経鼻投与組成物。

【請求項13】 該水吸収性でかつゲル形成性の基剤が、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムからなる群から選ばれた1種以上の水吸収性でかつゲル形成性の基剤である請求項1～12のいずれか1項記載の粉末状経鼻投与組成物。

【請求項14】 該水吸収性でかつゲル形成性の基剤が、ヒドロキシプロピルセルロースである請求項1～12のいずれか1項記載の粉末状経鼻投与組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は薬物の経鼻粘膜からの吸収性が改善された粉末状経鼻投与用組成物に関する。更に詳しくは、特定の種類、組成の基剤を用いて薬物を均一に分散させた鼻粘膜からの薬物の吸収性が改善された粉末状経鼻投与用組成物に関する。

【0002】

【従来技術】 いくつかの非ペプチド・蛋白質性薬物、例えば消炎ステロイド薬、鎮痛消炎薬、鎮咳薬、抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬、制吐薬、睡眠導入薬、ビタミン剤、性ステロイドホルモン薬、抗腫瘍薬、抗不整脈・高血圧薬、抗不安・向精神薬、抗潰瘍薬、強心薬、鎮痛薬、気管支拡張薬、肥満治療薬、血小板凝集抑制薬、糖尿病、筋弛緩薬、抗リウマチ薬等の薬物においては、1. 作用部位が鼻粘膜局所であること、2. 速効性が望まれること、3. 経口投与による吸収率が低いこと、などの理由により経鼻投与剤の開発が望まれている。

【0003】 また、ペプチド・蛋白質性薬物の多くは、経口投与されても胃腸管内の蛋白質分解酵素により分解される等の理由により容易に体内吸収されない。そこで、治療に使用するためには注射により投与せざるを得ないことが多い。しかし、注射は苦痛、通院の必要性等により患者に負担をかけている。従って、経鼻投与剤のような注射に変わる非侵襲的な投与方法の開発が望まれている。

【0004】 経鼻投与は薬物を鼻粘膜を通して循環血に移行させる投与方法であり、他のルート、例えば経皮投与、経眼投与、経直腸投与、経肺投与等とともに精力的に薬物の非注射型の投与方法として研究されている。それらの投与方法のなかでも、鼻粘膜は皮膚、眼粘膜、直腸粘膜等と比較して血管系が発達しており、投与もしやすく、一部の薬物については経鼻投与製剤として実用化されているものもある。また、経口投与に比べ血中への薬物の吸収が速く、注射投与並の即効性を期待することもできる。しかしながら、薬物の鼻粘膜からの吸収性は、薬物の脂溶性等の物理的性質及び分子量等に依存するため、水溶性の高い薬物、脂溶性の高い薬物、及び分子量の大きいペプチド・蛋白質性薬物等においては、それらの吸収性の低いことが指摘されている。そこで、こ

これらの薬物の鼻粘膜からの吸収性を向上するための工夫が提案されている。

【0005】 例えば、鈴木ら（特公昭60-34925号公報）は、セルロースエーテルからなる経鼻組成物により、薬物を治療効果を得るのに十分な濃度で効率的に供給する持続性鼻腔用性剤を提供している。

【0006】 またNolteら（Hormone Metabolic Research Vol.22, 170-174, 1991）、Bruceら（Diabetic Medicine Vol.8, 366-370, 1991）は、吸収促進剤すなわちグリコール酸ナトリウムもしくはタウロフシジン酸ナトリウムを含有させたインシュリン経鼻投与製剤について報告している。しかし、これらの吸収促進剤は鼻粘膜への刺激性が問題になっており、実用化には至っていない。

【0007】 一方、鈴木ら（特公昭62-42888号公報）は、水吸収性でかつ水難溶性の基剤からなる粉末状経鼻投与組成物により、刺激性の添加物を使用しないでも、ポリペプチド類を経鼻吸収させる方法を開示している。この方法によりインシュリン、カルシトニン等のポリペプチドが従来の液状経鼻投与組成物と比較し著しく効率よく吸収されることが報告されている。

【0008】 さらに同公報には、水吸収性でかつ水難溶性の基剤に水吸収性でかつ水易溶性の基剤を、水吸収性でかつ水難溶性の基剤に対して0.1～60重量%、特に好ましくは1～50重量%の使用量で併用すると、徐放性が付与された粉末状経鼻投与組成物が提供されることが開示されている。例えば、実施例2の結晶セルロース（水吸収性でかつ水難溶性の基剤）にその80重量%の水吸収性でかつポリアクリル酸ナトリウム（水吸収性でかつ水易溶性の基剤）を併用した製剤では、結晶セルロース単独の製剤と比較して、血糖降下率には差がない（最高血中濃度には差がない）が、徐放性に基づく血中濃度の持続効果が示唆されている。また実施例14の結晶セルロースにその25重量%のヒドロキシプロピルセルロース（水吸収性でかつ水易溶性の基剤）を併用した製剤では、結晶セルロース単独の製剤と比較して、最高血中濃度では劣るが、持続性は優ることが記載されている。また、実施例4では、ヒドロキシプロピルセルロース単独の製剤と結晶セルロース単独の製剤を比較し、ヒドロキシプロピルセルロースは結晶セルロースよりインシュリンの血中からの消失を遅延させることはできるが、最高血中濃度では著しく劣ることが記載されている。

【0009】 そして同公報には、かかる水吸収性でかつ水難溶性の基剤と水吸収性でかつ水易溶性の基剤からなる組成物の製法として、ポリペプチドと水吸収性でかつ水難溶性の基剤とを機械的に混合する際に同時に水吸収性でかつ水易溶性の基剤を添加し混合する方法、ポリペプチドと水吸収性でかつ水難溶性の基剤とを水に加えて練合する際に同時に水吸収性でかつ水易溶性の基剤を添

加し混合する方法、ポリペプチドと水吸収性でかつ水易溶性の基剤を凍結乾燥させて水吸収性でかつ水難溶性の基剤を機械的に混合する方法を挙げている。例えば同公報の実施例1(b)では、インシュリンの塩酸水溶液にカルボポール934(水吸収性でかつ水易溶性の基剤)を溶解させ、凍結乾燥し、その後結晶セルロース(水吸収性でかつ水難溶性の基剤)と混合し、90重量%以上の粒子の粒子径が75~149ミクロンの組成物を得て、これを上記実施例2において評価している。

【0010】さらにまた、同公報には組成物の粒子径についても記載され、10ミクロンより小さな粒子は、投与時に鼻腔外への逸脱もしくは肺内への到達が懸念され、また250ミクロンを越えるものについては粘膜上での滞留性が悪く、よって組成物の90重量%粒子径が20~150ミクロンの範囲にあることが好ましいことを開示している。

【0011】なお、薬物の吸収性は、通常生体膜を透過して血中に移行した薬物の量の時間変化として評価されるが、より詳しくは血中濃度の最高値(最高血中濃度)とある値以上の血中濃度の継続時間(持続時間)の2面で評価されよう。そして一般的には最高血中濃度と持続時間のいずれも同時に大きいほうが治療効果と治療効率の両面から望ましいのはいうまでもないが、ペプチド・蛋白質性薬物のように本来吸収されにくい薬物については、血中濃度を可能な限り上昇させること、すなわち最高血中濃度が大きいこと、がまず必要であることを認識すべきである。

【0012】

【発明が解決しようとする課題】ペプチド・蛋白質性薬物は一般的には高価である。また、吸収率が低いと血中濃度のバラツキが大きいことになり期待された治療効果が安定して得られないことが多い。従って、より吸収率の高いペプチド・蛋白質性薬物の経鼻投与方法の提供が求められている。特に、安全でかつ、より吸収率の高い経鼻投与方法の提供が強く求められている。特にまた、高い吸収率といっても、前述のようにより高い最高血中濃度を提供できる経鼻投与方法が求められている。このことは非ペプチド・蛋白質性薬物でも同様である。

【0013】ところで前述の鈴木らの方法(特公昭60-34925号公報)では、もともと良好な経鼻吸収性を示す薬物については、薬物の有効量を持続的に放出させ得ることや、薬効を示す量を吸収させることが可能である。同公報によると、消炎ステロイド等とセルロースエーテル等の基剤とを併用することにより、その有効量を持続的に放出させ得たことが開示されている。具体的に、同公報の実施例5、6によれば、消炎ステロイドの1つであるトリアムシノロンアセトニドをヒドロキシプロピルセルロースまたはメチルセルロースと共に経鼻投与すると、対照水溶液と比べ治療効果の持続性が得られることが開示されている。

【0014】しかしながら同公報の技術は、薬物と共に鼻腔内へ投与された基剤が鼻粘膜上でゲル化することにより薬物と共に鼻粘膜上に滞留し、薬物が基剤より徐々に放出され吸収されるという現象に基づいていると考えられ、そのため、薬物の吸収を促進させるという機能が十分に備わっておらず、先に示した水溶性の高い薬物、脂溶性の高い薬物や、分子量の大きいペプチド・蛋白質性薬物においては、高い経鼻吸収率は認められず、これらの薬物を治療効果、治療効率の点から有効利用できる投与方法の開発が強く望まれている。

【0015】また鈴木らの方法(特公昭62-42888号公報)では、同公報の実施例6で、カルシトニンを結晶セルロースと共に経鼻投与すると、対照となる経鼻液剤と比べて最高血中濃度と血中濃度の持続性に優れた製剤が得られている。しかしながらこの場合でも、ペプチド・蛋白質性薬物の経鼻吸収率(経鼻投与後の薬物の血中濃度・時間曲線下面積(AUC)の注射後のそれとの比較)は未だ10~20%を越えることはない。

【0016】また、水吸収性でかつ水難溶性の基剤と水吸収性でかつ水易溶性の基剤との併用効果としては、水吸収性でかつ水難溶性の基剤単独に比べての徐放効果(徐放性ないし持続性)のみが挙げられ(同公報中の記載によれば)ポリペプチド類が徐々に吸収されるようになり”とある)、実施例も含めて徐放効果以外の効果については何ら示唆されていない。すなわち、同公報には、水吸収性でかつ水難溶性の基剤に水吸収性でかつ水易溶性の基剤を併用すると、水吸収性でかつ水難溶性の基剤単独に比較してペプチド・蛋白質性薬物の最高血中濃度が高くなることは全く記載されていない。

【0017】さらに、そのように2種類の基剤を併用した場合に、非ペプチド・蛋白質性薬物の最高血中濃度が高くなることは全く記載されていない。

【0018】またさらに、同公報は、結晶セルロースを初めとする多数の水吸収性でかつ水難溶性の基剤やヒドロキシプロピルセルロースを初めとする多数の水吸収性でかつ水易溶性を例示しているが、これらのうちの特定の種類の基剤の組み合わせがペプチド・蛋白質性薬物および非ペプチド・蛋白質性薬物について優れた最高血中濃度を示す経鼻投与製剤を提供できることについては全く記載していない。

【0019】すなわち本発明の目的は、薬物の吸収性に優れた経鼻投与組成物を提供することにある。

【0020】また本発明の目的は、薬物の吸収性、なかでも最高血中濃度のより高い経鼻投与組成物を提供することにある。

【0021】さらに本発明の目的は、水溶性の高い薬物、脂溶性の高い薬物や、分子量の大きいペプチド・蛋白質性薬物についてもその吸収性に優れた、なかでも最高血中濃度のより高い経鼻投与組成物を提供することにある。

【0022】またさらに本発明の目的は、水溶性の高い薬物、脂溶性の高い薬物以外の薬物や、非ペプチド・蛋白質性薬物などのもととも良好な経鼻吸収性を示す薬物についてもその吸収性のより優れた、なかでも最高血中濃度のより高い経鼻投与組成物を提供することにある。

【0023】ところで、特公昭62-42888号公報では、水吸収性でかつ水難溶性の基剤に水吸収性でかつ水易溶性の基剤を、水吸収性でかつ水難溶性の基剤に対して0.1~60重量%、特に好ましくは1~50重量%の使用量で併用すると、徐放性が付与された粉末状経鼻投与組成物が提供されることが開示されている。しかしながら、同公報には、薬物の分散状態によってこの組成物がどのような最高血中濃度を示すかに付いては何の記載も示唆もなされていない。

【0024】本発明者らは上記の課題を解決すべく鋭意検討した結果、基剤の組成と薬物の存在状態とを特定することにより、従来のような鼻粘膜からの吸収性の低かった薬物についても、鼻腔からのその吸収性が改善された新規な粉末状経鼻投与組成物を提供できることを発見した。さらに詳しくは、本発明者らは、従来の製剤より著しく高い最高血中濃度を与える薬物の粉末状経鼻投与組成物が、特定の水吸収性でかつ水難溶性の基剤と水吸収性でかつゲル形成性の基剤の配合比率と、薬物の特定の存在状態により可能であることを発見した。

【0025】しかも本発明者らは、驚くべきことに、そのような特定の基剤の組成と薬物の存在状態とすることにより、ポリペプチド（ペプチド・蛋白質性薬物）のみならず同時に非ペプチド・蛋白質性薬物の最高血中濃度をも従来の技術よりも増大させることを見いだした。

【0026】

【課題を解決するための手段】しかして、本発明はア. 薬物と、

イ. ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムからなる群から選ばれる1種以上の水吸収性でかつゲル形成性の基剤と、

ウ. 結晶セルロース、 α -セルロース、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、架橋デンプン、ゼラチン、カゼイン、トラガントガム、ポリビニルピロリドン、キチン、キトサンからなる群から選ばれる1種以上の水吸収性でかつ水難溶性の基剤を含んでなる粉末状経鼻投与組成物であり、(1) 該水吸収性でかつゲル形成性の基剤の量が、該水吸収性でかつ水難溶性の基剤と該水吸収性でかつゲル形成性の基剤の量の和の約5~40重量%であり、(2) 該組成物において、該薬物が該水吸収性でかつ水難溶性の基剤と該水吸収性でかつゲル形成性の基剤とに均一に分散しているか、あるいは該薬物が該水吸収性でかつゲル形成性の基剤よりも該水吸収性でかつ水難溶性の基剤に偏在して分散している、粉末状

経鼻投与組成物である。

【0027】

【発明の実施の形態】本発明の薬物としては、例えば非ペプチド・蛋白質性薬物および分子量が30,000以内であるペプチド・蛋白質性薬物を挙げることができる。

【0028】非ペプチド・蛋白質性薬物としては、幅広く非ペプチド・蛋白質性薬物について利用可能であり、その例としては、消炎ステロイド薬、鎮痛消炎薬、鎮咳去痰薬、抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬、制吐薬、睡眠導入薬、ビタミン剤、性ステロイドホルモン薬、抗腫瘍薬、抗不整脈・高血圧薬、抗不安・向精神薬、抗潰瘍薬、強心薬、鎮痛薬、気管支拡張薬、肥満治療薬、血小板凝集抑制薬、糖尿病薬、筋弛緩薬、および抗リウマチ薬等からなる群より選ばれる1種以上の非ペプチド・蛋白質性薬物を挙げることができる。

【0029】そのような非ペプチド・蛋白質性薬物として詳しくは、例えばヒドロコルチゾン、プレドニゾン、トリアムシノロン、デキサメタゾン、ベタメタゾン、ベクロメタゾン、フルチカゾン、モメタゾン、フルオコルチン、ブデソニド、サルブタモール、サルメテロールなどの消炎ステロイドまたは非ステロイド系消炎薬；アセトアミノフェン、フェナセチン、アスピリン、アミノピリン、スルピリン、フェニルブタゾン、メフェナム酸、フルフェナム酸、イブフェナック、イブプロフェン、アルクロフェナック、ジクロフェナック、インドメタシンなどの鎮痛消炎薬；クロモグリク酸ナトリウム、リン酸コデイン、塩酸イソプロテレノール等の鎮咳去痰薬；ジフェンヒドラミン、トリプロリジン、イソチベンジル、クロルフェニラミン等の抗ヒスタミン薬；アンレキサノクス、アゼラスチン、オザクレル、トラニラスト、ケトチフェン等の抗アレルギー薬；、オンダンセトロン、グラニセトロン、メトクロプラミド、シサプリド、ドンペリドン等の制吐薬；プロチゾラム等の催眠導入薬；シアノコバラミン、メコバラミン等のビタミン剤；エストラジオール、エストリオール、プロゲステロン、テストステロン等の性ステロイドホルモン薬；タモキシフェン、テガフル等抗腫瘍薬；プロプラノロール、アテノロール、ニカルジピン等の抗不整脈・高血圧薬；ジアゼパム、ニトラゼパム等の抗不安・向精神薬；シメチジン、ラニチジン等の抗潰瘍薬；ドパミン等の強心薬；ブプレノルフィン等の鎮痛薬；オキシトロピウム、オザクレル等の気管支拡張薬；マジンドール等の肥満治療薬；ベラプロスト、カルバシクリン等の血小板凝集抑制薬；アカルボース、ソルビニール等の糖尿病薬；ピナベリウム、イナベリゾン等の筋弛緩薬；アクタリット、プラトニン等の抗リウマチ薬等からなる群より選ばれる1種以上の非ペプチド・蛋白質性薬物を挙げることができる。

【0030】また本発明のペプチド・蛋白質性薬物とし

ては、その分子量が30,000以内であるものが好ましく、そのような分子量30,000以内のペプチド・蛋白質性薬物としては、例えば黄体形成ホルモン放出ホルモン類、成長ホルモン放出因子類、ソマトスタチン誘導体類、バゾプレッシン類、オキシトシン類、ヒルジン誘導体類、エンケファリン類、副腎皮質刺激ホルモン誘導体類、ブラジキニン誘導体類、カルシトニン類、インシュリン類、グルカゴン誘導体類、成長ホルモン類、成長ホルモン放出ホルモン類、黄体形成ホルモン類、インシュリン様成長因子類、カルシトニン遺伝子関連ペプチド類、心房性ナトリウム利尿ペプチド誘導体類、インターフェロン類、エリスロポエチン、顆粒球コロニー形成刺激因子、マクロファージ形成刺激因子、副甲状腺ホルモン類、副甲状腺ホルモン放出ホルモン、プロラクチン、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン、アンジオテンシン類等からなる群から選ばれる1種以上のペプチド・蛋白質性薬物が挙げられる。

【0031】本発明の水吸収性でかつ水難溶性の基剤と併用して使用される水吸収性でかつゲル形成性の基剤は、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムからなる群から選ばれた1種以上の水吸収性でかつゲル形成性の基剤である。

【0032】これらのなかでも本発明の水吸収性でかつゲル形成性の基剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムからなる群から選ばれる1種以上の水吸収性でかつゲル形成性の基剤が好ましく、なかでも特にヒドロキシプロピルセルロースを好ましいものとしてあげることができる。

【0033】また更に、本発明では水吸収性でかつゲル形成性の基剤として使用されるヒドロキシプロピルセルロースは、その2%水溶液の粘度が150~4,000cpsであるのが好ましい。ヒドロキシプロピルセルロースにはこれより低粘度のものもあるが、150cpsよりも低粘度のものを使用した場合には、本発明の最高血中濃度の上昇効果が必ずしも十分でないことがある。

【0034】本発明の水吸収性でかつ水難溶性の基剤は、結晶セルロース、 α -セルロース、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、架橋デンプン、ゼラチン、カゼイン、トラガントガム、ポリビニルピロリドン、キチン、キトサンからなる群から選ばれた1種以上の水吸収性でかつ水難溶性の基剤である。

【0035】これらのなかでも本発明の水吸収性でかつ水難溶性の基剤としては、結晶セルロース、 α -セルロース、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、架橋デンプン、ゼラチン、カゼイン、トラガントガム、ポリビニルピロリドン、キチン、およびキトサンからなる群から選ばれる1種以上の水吸収性でかつ水難溶性の基剤が好ましく、なかでも特に結晶セルロースを好ましい

ものとしてあげることができる。

【0036】水吸収性でかつゲル形成性の基剤と水吸収性でかつ水難溶性の基剤の好ましい組み合わせとしては、上記のようなそれぞれの好適例同志の組み合わせが挙げられ、特に好ましい組み合わせとしては水吸収性でかつゲル形成性の基剤としてのヒドロキシプロピルセルロースと水吸収性でかつ水難溶性の基剤としての結晶セルロースを挙げることができる。

【0037】本発明で使用する水吸収性でかつゲル形成性の基剤の量は、水吸収性でかつ水難溶性の基剤と該水吸収性でかつゲル形成性の基剤の和の約5~40重量%であり、好ましくは30~40重量%である。

【0038】かかる水吸収性でかつゲル形成性の基剤の量は本発明の薬物の種類にも依存し、本発明の薬物が非ペプチド・蛋白質性薬物の場合には、上記のように約5~40重量%であり、好ましくは30~40重量%である場合には最高血中濃度の上昇効果が顕著であり好ましい。

【0039】また本発明の薬物がペプチド・蛋白質性薬物の場合に、さらに分子量に依存して細分され、その分子量が500から1,500の場合には水吸収性でかつゲル形成性の基剤の量が約5~30重量%である場合に最高血中濃度の上昇効果が顕著であり好ましく、特に好ましくは20~30重量%である。また、ペプチド・蛋白質性薬物の分子量が1,500から30,000の場合には水吸収性でかつゲル形成性の基剤の量が約5~20重量%である場合に最高血中濃度の上昇効果が顕著であり好ましく、特に好ましくは10~20重量%である。

【0040】そのような場合の分子量が500~1,500のペプチド・蛋白質性薬物としては、バゾプレッシン類、黄体形成ホルモン放出ホルモン類、成長ホルモン放出因子類、ソマトスタチン誘導体類、オキシトシン類、ヒルジン誘導体類、エンケファリン類、副腎皮質刺激ホルモン誘導体類、ブラジキニン誘導体類からなる群から選ばれる1種以上のペプチド・蛋白質性薬物を挙げることができ、また分子量1,500~30,000のペプチド・蛋白質性薬物としては、カルシトニン類、インシュリン類、グルカゴン誘導体類、成長ホルモン類、成長ホルモン放出ホルモン類、黄体形成ホルモン類、インシュリン様成長因子類、カルシトニン遺伝子関連ペプチド類、心房性ナトリウム利尿ペプチド誘導体類、インターフェロン類、エリスロポエチン、顆粒球コロニー形成刺激因子、マクロファージ形成刺激因子、副甲状腺ホルモン類、副甲状腺ホルモン放出ホルモン、プロラクチン、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン、およびアンジオテンシン類からなる群から選ばれる1種以上のペプチド・蛋白質性薬物を挙げることができる。

【0041】本発明でいう、薬物が水吸収性でかつ水難溶性の基剤と水吸収性でかつゲル形成性の基剤とに均一

に分散している状態とは、薬物が水吸収性でかつ水難溶性の基剤と水吸収性でかつゲル形成性の基剤とに、それらの配合比率に応じて付着している状態をいい、なかでも、該薬物の70重量%以上が水吸収性でかつ水難溶性の基剤と水吸収性でかつゲル形成性の基剤とに、それらの配合比率に応じて付着している状態を好ましいものとしてあげることができる。特に好ましくは、薬物の80重量%以上が水吸収性でかつ水難溶性の基剤と水吸収性でかつゲル形成性の基剤とに、それらの配合比率に応じて付着している状態を好ましいものとしてあげることができる。これらの場合、例えば、薬物の70重量%以上が水吸収性でかつ水難溶性の基剤と水吸収性でかつゲル形成性の基剤とに、それらの配合比率に応じて付着している状態においては、例えば水吸収性でかつゲル形成性の基剤の量が水吸収性でかつ水難溶性の基剤と水吸収性でかつゲル形成性の基剤の量の和の40重量%である場合には、薬物の42重量%は水吸収性でかつ水難溶性の基剤にまた薬物の28重量%は水吸収性でかつゲル形成性の基剤に付着し、残りの30重量%の薬物は組成物中に均一に分散している状態をいう。

【0042】また本発明でいう、薬物が水吸収性でかつゲル形成性の基剤よりも水吸収性でかつ水難溶性の基剤に偏在して分散している状態とは、水吸収性でかつ水難溶性の基剤と水吸収性でかつゲル形成性の基剤との配合比率に応じて薬物が両方基剤に付着するよりも、薬物が水吸収性でかつ水難溶性の基剤に多く付着している状態をいい、なかでも、薬物の60重量%以上が水吸収性でかつ水難溶性の基剤に付着している状態を好ましいものとしてあげることができる。特に好ましくは、薬物の70重量%以上、なかでも特に80重量%以上、が水吸収性でかつ水難溶性の基剤と水吸収性に付着している状態を好ましいものとしてあげることができる。なお、前記と同様に、例えばこれらの場合、残りの薬物である30重量%未満または20重量%未満の薬物は、薬物単独および、または薬物が水吸収性でかつゲル形成性の基剤に付着した状態で組成物中に均一に分散している。

【0043】本発明において、薬物が基剤に付着するとは、薬物が基剤の表面に付着して存在する状態、薬物の一部が基剤中に存在しその他の部分が基剤表面に存在する状態、または薬物全体が基剤中に存在する状態をいう。

【0044】本発明の組成物は例えば以下の製造方法によって製造される。すなわちその方法とは、

A. 薬物と水吸収性でかつ水難溶性の基剤とを機械的に混合し、その後水吸収性でかつゲル形成性の基剤を機械的に混合することにより調製する方法、

B. 薬物と水吸収性でかつ水難溶性の基剤とを水溶液中に溶解もしくは分散させ凍結乾燥後粉碎し、その後該水吸収性でかつゲル形成性の基剤を機械的に混合することにより調製する方法、または

C. 薬物と水吸収性でかつ水難溶性の基剤と水吸収性でかつゲル形成性の基剤とを同時に機械的に混合することにより調製する方法である。

【0045】このような製造方法のうち、先に薬物と水吸収性でかつ水難溶性の基剤と混合し、次いで水吸収性でかつゲル形成性の基剤と混合調製した場合や、あるいは、先に薬物と水吸収性でかつ水難溶性の基剤を凍結乾燥させ、次いで水吸収性でかつゲル形成性の基剤と混合調製した場合、例えば方法A、Bを用いる場合には、それにより得られる組成物中の薬物の分散状態としては、薬物が水吸収性でかつゲル形成性の基剤よりも水吸収性でかつ水難溶性の基剤に偏在して分散し、一方残りの薬物や水吸収性でかつゲル形成性の基剤は全体的に均一に分散した状態の組成物が得られる。例えばあらかじめ薬物と水吸収性でかつ水難溶性の基剤と混合する方法では薬物の60重量%以上は水吸収性でかつ水難溶性の基剤に付着した形で分散し、また、あらかじめ薬物と水吸収性でかつ水難溶性の基剤を凍結乾燥させる方法では薬物の80重量%以上は水吸収性でかつ水難溶性基剤に付着した状態で分散し、水吸収性でかつゲル形成性の基剤は全体的に均一に分散した状態となる。

【0046】また、薬物、水吸収性でかつ水難溶性の基剤、および水吸収性でかつゲル形成性の基剤を同時に混合した場合、例えば方法Cを用いる場合には、薬物が水吸収性でかつ水難溶性の基剤と水吸収性でかつゲル形成性の基剤とにその配合比率に応じて均一に分散している状態の組成物が得られる。例えば、薬物の80重量%以上が両基剤の配合比率に応じて均一に分散される場合には、薬物の48重量%以上は水吸収性でかつ水難溶性基剤に付着した状態で分散し、付着しなかった薬物は均一に分散した状態となるが、この場合先の2つの状態に比べ水吸収性でかつゲル形成性の基剤に付着する薬物の量が多少多いため、本発明の効果が少し低下する場合がある。なお、この方法Cを実施する場合には、薬物、水吸収性でかつ水難溶性の基剤と水吸収性でかつゲル形成性の基剤とを水溶液中に溶解もしくは分散させ凍結乾燥後粉碎し、得られた粉状体を用いることにより目的とする組成物を得ることもできる。また方法B、Cの凍結乾燥させる方法では、薬物が基剤中に包含された状態で組成物を得ることができる。

【0047】また、本発明の組成物の粒子径は、その90重量%の粒子が10～350ミクロンであることが好ましく、さらに好ましくは10～250ミクロンである。また、水吸収性でかつ水難溶性の基剤の粒子径は水吸収性でかつゲル形成性の基剤の粒子径よりも大きくなる方が好ましく、例えば上記製造方法において、水吸収性でかつ水難溶性の基剤についてその90重量%以上の粒子の粒子径が50～350ミクロンとなるように分級することもできる。

【0048】なお本発明の組成物を製造する際、薬物を基剤と凍結乾燥させる製法以外の場合には、薬物もあらかじめ、その90重量%以上の粒子の粒子径を10～350ミクロンとしておくことが望ましい。

【0049】ここで、本発明の組成物を製造する際の機械的混合とは、容器回転型の混合機であるV型混合機、クロスロータリーミキサー、二重円錐型混合機等、及び容器固定型の混合機である、万能混合機、リボンミキサー、自動乳鉢、ボールミル等やその他の混合機であるハイスピードミキサー、パワーフルオートミキサー等のほか、乳鉢による手動の押しつけ混合をも含む。

【0050】なお本発明で使用する薬物の量は有効治療量であり、それぞれの薬物により固有である。通常それぞれの薬物が注射投与に用いられている量の同量から20倍量、より好ましくは同量から10倍量である。

【0051】また本発明の組成物の薬物と、基剤（水吸収性でかつ水難溶性の基剤と水吸収性でかつゲル形成性の基剤の量の和）の量は、鼻腔に適用できる粉の量に限りがあるため、薬物の治療必要量に依存してくるので一概に限定できないが、薬物1重量に対し、同量以上が好ましく、特に好ましくは薬物1重量に対し5重量以上、さらに好ましくは10重量以上である。

【0052】また、本発明の組成物には、製剤としての物性、外観、あるいは臭い等を改良するため、必要に応じて公知の滑沢剤、結合剤、希釈剤、着色剤、保存剤、防腐剤、矯臭剤等を添加してもよい。滑沢剤としては、例えばタルク、ステアリン酸およびその塩、ワックス等が、結合剤としては、例えばデンプン、デキストリン等が、希釈剤としては、例えばデンプン、乳糖等が、着色剤としては、例えば赤色2号等が、保存剤としては、アスコルビン酸等が、防腐剤としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類等が、矯臭剤としては、例えばメントール等が挙げられる。

【0053】また、本発明の組成物は製剤として投与されるために適当な投与形態とされる。そのような形態としては、本発明を投与単位ごとに充填したカプセル剤があり、これを適当な投与器により鼻腔内に噴霧する。また、本発明の組成物を投与単位ごともしくは複数の単位量適当な容器に収納し、投与操作時に投与単位を投与もしくは分割投与してもよい。

*40

	結晶性セルロース（重量比）	ヒドロキシプロピルセルロース（重量比）
実施例1	95	5
実施例2	80	20
実施例3	70	30
実施例4	60	40

【0058】【実施例5～8】実施例5～8として、制吐薬の一つであるメトクロプラミド（SIGMA社製）100mgに、表2に記載した各種の基剤をそれぞれ200mgづつボールミルにより混合し、滑沢剤としてス

テアリン酸マグネシウム0.30mgを加え、粉末組成物を調整した。このとき、微結晶セルロース（旭化成社製：Avicel PH101）は、その90重量%以上の粒子の粒子径を50～350ミクロンとしたもの、

*【0054】かくして本発明は、水溶性の高い薬物、脂溶性の高い薬物や、分子量の大きいペプチド・蛋白質性薬物についても、鼻腔からの吸収性に優れ、最高血中濃度が従来の経鼻投与組成物よりも著しく増加された、新規な粉末状経鼻投与組成物を提供するものである。これにより、高価なペプチド・蛋白質性薬物だけでなく非ペプチド・蛋白質性薬物についても、従来と同様の使用量でもより著しく高い最高血中濃度を得ることが可能となり、薬物の使用量を低減することができるだけでなく、血中濃度のバラツキを小さくして、所望の治療効果を安定して得られることが予想される。さらに本発明は、より高い最高血中濃度を与えるだけでなく、従来の粉末状経鼻投与組成物と同様に薬物の吸収性（血中濃度の持続性）にも優れ、刺激性のある吸収促進剤などを特に用いる必要がなく安全で、所望の治療効果を安定して得られることが予想される。本発明により、薬物の経鼻投与により従来に比べ高い最高血中濃度が達成できることは、非注射型の薬物の投与による薬物療法にとっても極めて高い意義があるものといえよう。

【0055】

【実施例】以下に、実施例、対照例を挙げて本発明を詳述するが、これらは本発明を何ら限定するものではない。

【0056】【実施例1～4】実施例1～4として、消炎ステロイドの一つであるプロピオン酸ベクロメタゾン（SICOR社製）10mgに、表1に記載した各種の基剤をそれぞれ150mgづつ乳鉢中で混合し、滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム0.16mgを加え、粉末組成物を調整した。このとき、微結晶セルロース（旭化成社製：Avicel PH101）は、その90重量%以上の粒子の粒子径を100～250ミクロンとしたもの、ヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達社製：HPC-H）は、その90重量%以上の粒子の粒子径を10～100ミクロンとしたものをそれぞれ使用した。なお、表1においては微結晶セルロースを結晶性セルロースとして記載しているが“結晶セルロース”と同義である（以下、同様）。

【0057】

【表1】

ヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達社製：HPC-H）は、その90重量%以上の粒子の粒子径を10～100ミクロンとしたものをそれぞれ使用した。 *

* 【0059】
【表2】

	結晶性セルロース（重量比）	ヒドロキシプロピルセルロース（重量比）
実施例5	95	5
実施例6	80	20
実施例7	70	30
実施例8	60	40

【0060】【実施例9～11】実施例9～11として、黄体形成ホルモンの一つである酢酸リユープロライド（Bachem社製）100mgに、表3に記載した量の結晶性セルロースをそれぞれ100mlの精製水に分散溶解させ、凍結乾燥し、得られたものを乳鉢により粉碎し、その90重量%以上の粒子の粒子径50～350ミクロンとなるように分級し、ついで表3に記載した量のヒドロキシプロピルセルロースを添加しハイスピードミキサーにより混合し、滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム2.1mgを加え、粉末組成物を調整した。※

10※このとき、酢酸リユープロライドは凍結乾燥品を乳鉢で粉碎し、その90重量%以上の粒子の粒径を10～150ミクロンとしたものを、微結晶セルロース（旭化成社製：Avicel PH101）は、その90重量%以上の粒子の粒子径を50～350ミクロンとしたものを、ヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達社製：HPC-H）は、その90重量%以上の粒子の粒子径を10～100ミクロンとしたものをそれぞれ使用した。

【0061】
【表3】

	結晶性セルロース（mg）	ヒドロキシプロピルセルロース（mg比）
実施例9	1000	100
実施例10	1500	400
実施例11	1400	500

【0062】【実施例12～14】実施例12～14として、カルシトニン類の一つであるサケカルシトニン（Bachem社製）10mgと、表4に記載した量の結晶性セルロースを150mlの精製水に加え、分散、溶解させ凍結乾燥後、得られたものを乳鉢により粉碎し、その90重量%以上の粒子の粒子径50～350ミクロンとなるように分級し、ついで表4に記載した量のヒドロキシプロピルセルロースを添加しV型混合機により混合し、滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム1.6gを加え、粉末組成物を調整した。このとき、サケカ★

★ルシトニンは凍結乾燥品を乳鉢で粉碎し、その90重量%以上の粒子の粒径を10～150ミクロンとしたものを、微結晶セルロース（旭化成社製：Avicel PH101）は、その90重量%以上の粒子の粒子径を50～350ミクロンとしたものを、ヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達社製：HPC-H）は、その90重量%以上の粒子の粒子径を10～100ミクロンとしたものをそれぞれ使用した。

【0063】
【表4】

	結晶性セルロース（g）	ヒドロキシプロピルセルロース（g）
実施例12	1425	75
実施例13	1350	150
実施例14	1200	300

【0064】【実施例15～17】実施例15～17および対照例1、2として、カルシトニン類の一つであるサケカルシトニン（Bachem社製）と、その90重量%以上の粒子の粒子径を50～350ミクロンに調製した結晶セルロース（旭化成社製：Avicel PH101）、及びその90重量%以上の粒子の粒子径が10～100ミクロンに調製したヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達社製：HPC）を用い以下の方法により組成物を作製した。サケカルシトニン0.10mgと結晶セルロース120mgをあらかじめ乳鉢により混合し、この粉体にヒドロキシプロピルセルロース30mg

を添加しボールミルにより混合した（実施例15）。サケカルシトニン0.10mgと結晶セルロース120mgを100mlの水に分散させ凍結乾燥後、乳鉢上で粉碎しその90重量%以上の粒子の粒子径が10～100ミクロンとなるように篩過し、この後ヒドロキシプロピルセルロース30mgを乳鉢上で混合した（実施例16）。サケカルシトニン0.10mgと結晶セルロース120mg、ヒドロキシプロピルセルロース30mgを同時にボールミルで混合した（実施例17）。サケカルシトニン0.10mgとヒドロキシプロピルセルロース30mgを乳鉢上で混合し、この後結晶セルロース12

0mgを添加しボールミルにより混合した（対照例1）。サケカルシトニン0.10mgとヒドロキシプロピルセルロース30mgを100mlの水に溶解させ凍結乾燥後、乳鉢上で粉碎しその90重量%以上の粒子の粒子径が10～100ミクロンとなるように篩過し、その後結晶セルロース120mgをボールミルにより混合した（対照例2）。

【0065】これらの製法により得られた組成物を（実施例15～17、対照例1、2）を白色在来種雄性家兎（体重2.5～3.0kg）の鼻腔内に粉末投与器（帝＊10

＊人社製：パプライザー）にて組成物の投与量が、0.6mg/kgとなるように投与した。一定時間後に耳静脈より採血し、血中のサケカルシトニンをRIA法により測定した。結果を表5に示す。これより、本発明の組成物（実施例15～17）を投与した場合には著しい最高血中濃度の上昇が認められたのに対して、対照例1および2の組成物を投与した場合、著しい最高血中濃度の上昇は認められないことが明らかとなった。

【0066】

【表5】

	血中濃度 (pg/ml)						
	15分	30分	45分	60分	90分	120分	180分
実施例15	30	70	75	65	55	35	20
実施例16	30	75	85	75	65	55	40
実施例17	25	55	60	45	35	25	15
対照例1	5	25	40	30	25	10	5
対照例2	5	15	20	10	5	0	0

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 6

識別記号

庁内整理番号

FI

技術表示箇所

A 6 1 K 38/22

A 6 1 K 45/00

AAH

38/28

AAN

38/26

AAS

38/23

ABF

38/11

ABG

38/27

ABP

38/17

ABQ

38/04

ABU

38/55

ACB

38/21

ACF

45/00

AAE

ACG

AAH

ACH

AAN

ACL

AAS

ACN

ABF

ACP

ABG

ADP

ABP

ADU

ABQ

AEM

ABU

47/32

B

ACB

47/36

B

ACF

47/38

F

ACG

B

ACH

47/42

B

ACL

A 6 1 K 37/02

ACN

37/24

ACP

37/26

ADP

37/28

	ADU	37/30	
	AEM	37/34	
47/32		37/36	
47/36		37/42	
47/38		37/43	
		37/64	
47/42		37/66	H
/(A 6 1 K 47/38			
47:36)			
(A 6 1 K 47/38			
47:42)			
(A 6 1 K 47/38			
47:32)			

(72) 発明者 藤井 隆雄
東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人
株式会社東京研究センター内